020152227079900012

19409

ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ Αρ. Φύλλου 1522

27 Ιουλίου 1999

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθ. Α7α/οικ. 3747

Τροποποίηση και συμπλήρωση της Υ6/11228/92 Κοινής Υπουργικής Απόφασης (ΦΕΚ Β'/322/6-5-93) περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον Τομέα του καθορισμού αρχών και κατευθυντηρίων γραμμάτων καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ & ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις :

α) Του άρθρου 1 παρ. 1 & 3 του Ν.1338/83 "Περί εφαρμογής του Κοινοτικού Δικαίου (ΦΕΚ 34/Α/17.3.83) όπως αντικαταστάθηκε από το άρθρο 6 του Ν.1440 (ΦΕΚ 70/Α/17.6.84) "Συμμετοχή της Ελλάδος στο κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακος και Χάλυβος του Οργανισμού Εφοδιασμού της EVRATOM καθώς και του άρθρου 65 του Ν.1892/90 (ΦΕΚ 101/Α).

β) Του άρθρου 2 παρ.2 περ.α' και β' και παρ.5 του Ν.1316/83 όπως αντικαταστάθηκε με τις διατάξεις του άρθρου 1 του Ν.1965/91 (ΦΕΚ 146 Α'/26.9.91) και του αρ.14 παρ.4 εδ.1 του Ν.1316/83 "Ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (Ε.Φ.) και Κρατικής Φαρμακαποθήκης (Κ.Φ.) και τροποποίηση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις (ΦΕΚ 3/Α/11.1.83) και Ν.2519/97 (ΦΕΚ Α/165/97).

2. Τις διατάξεις του άρθρου 29 /Α του Ν.1558/85 (ΦΕΚ Α/137) "Κυβέρνηση και Κυβερνητικά όργανα" όπως τροποποιήθηκε με το άρθρο 27 του Ν.2081/92 (ΦΕΚ Α/154) και τροποποιήθηκε από το άρθρο 1 παρ.29 του Ν.2469/97 (ΦΕΚ Α/38) και το γεγονός ότι, από την παρούσα απόφαση δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού.

3. Τις διατάξεις της Κ.Υ.Α. Υ6/11228/6.5.93 (ΦΕΚ Β/322/6.5.98) "Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον Τομέα του καθορισμού αρχών και κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση".

4. Την υπ'αριθ. 0-372/10/6-5-98 εισήγηση ΔΣ/ΕΟΦ.

5. Την υπ'αριθ. 5803/13-3-98 απόφαση ανάθεσης αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Υγείας και Πρόνοιας Νικόλαο Φαρμάκη και Θεόδωρο Κοτσώνη (ΦΕΚ Β1178/98).

ΑΡΘΡΟ 1

Οι διατάξεις της παρούσας Κοινής Υπουργικής Απόφασης αποσκοπούν στη συμπλήρωση της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Υ6α/11228/6-5-93 (ΦΕΚ Β 322/6-5-93) "Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στον Τομέα του καθορισμού αρχών και κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και συγκεκριμένα του κεφαλαίου 8 του άρθρου 13 σε συμμόρφωση προς την κατευθυντήρια οδηγία της ΟΔ/91/356/ΕΟΚ της 13ης Ιουνίου 1991 και στην αντικατάσταση του τμήματος "Συμπληρωματικές κατευθυντήριες οδηγίες του κεφαλαίου 9 του παραρτήματος του άρθρου 13.

ΑΡΘΡΟ 2

Στο κεφάλαιο 8 του παραρτήματος του άρθρου 13 της Κ.Υ.Α. Υ6/11228/93 μετά την παράγραφο 8.5 παρατίθενται οι παράγραφοι ως ακολούθως :

8.6. Οι φάκελλοι των παραπόνων πρέπει να επανεξετάζονται τακτικά για οποιαδήποτε ένδειξη ειδικών ή ξαναπαρουσιαζομένων προβλημάτων που απαιτούν προσοχή και πιθανόν την ανάκληση προϊόντων που ευρίσκονται στην αγορά.

8.7. Οι αρμόδιες αρχές πρέπει να ενημερώνονται αν κάποιος παρασκευαστής σκέπτεται να κάνει κάποια ενέργεια σαν αποτέλεσμα πιθανόν εσφαλμένης παρασκευής, φθοράς προϊόντος ή κάποιου άλλου σοβαρού ποιοτικού προβλήματος με ένα προϊόν.

Ανακλήσεις

8.8. Για την εκτέλεση και συντονισμό των ανακλήσεων πρέπει να ορίζεται κάποιο υπεύθυνο πρόσωπο καθώς επίσης και ικανό προσωπικό για το χειρισμό όλων των θεμάτων των σχετικών με τις ανακλήσεις με την επιβαλλόμενη λόγω του επείγοντος ταχύτητα. Το υπεύθυνο αυτό πρόσωπο πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητο από την οργάνωση των πωλήσεων και εμπορίας. Αν το πρόσωπο αυτό είναι διαφορετικό από το ειδικευμένο πρόσωπο, ο τελευταίος πρέπει να λαμβάνει γνώση κάθε ενέργειας σχετικής

με ανάκληση προϊόντος.

8.9. Για την οργάνωση μίας ανάκλησης, πρέπει να υπάρχουν θεσπισμένες γραπτές διαδικασίες που να ελέγχονται τακτικά και να ενημερώνονται όταν είναι αναγκαίο.

8.10. Οι ενέργειες για ανάκληση πρέπει να μπορούν να ξεκινήσουν ταχέως και οποιαδήποτε χρονική στιγμή.

8.11. Οι αρμόδιες αρχές κάθε χώρας στην οποία μπορεί να έχουν διατεθεί προϊόντα, πρέπει να ενημερώνονται ταχέως αν υπάρχει πρόθεση να ανακληθούν προϊόντα λόγω του ότι είναι, ή είναι ύποπτα ότι είναι, ακατάλληλα.

8.12. Τα γραπτά στοιχεία διανομής πρέπει να μπορούν να τεθούν εύκολα στη διάθεσή του ή των προσώπων που είναι υπεύθυνα για ανακλήσεις, και να περιέχουν ικανές πληροφορίες για τις φαρμακαποθήκες και τους πελάτες στους οποίους τα προϊόντα διατίθενται απ'ευθείας (με διευθύνσεις, αριθμούς τηλεφώνων σε εργάσιμες και μη εργάσιμες ώρες, παρτίδες και ποσότητες που παραδόθηκαν), συμπεριλαμβανομένων των εξαγομένων προϊόντων και των ιατρικών δειγμάτων.

8.13. Τα ανακαλούμενα προϊόντα πρέπει να ταυτοποιούνται και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε ασφαλή χώρο μέχρι που να βεί απόφαση για την τύχη τους.

ΑΡΘΡΟ 3

Το Τμήμα "Συμπληρωματικές κατευθυντήριες οδηγίες" του κεφ.9 του παραρτήματος του άρθρου 13 της Κ.Υ.Α. Υ6/11228/93 αντικαθίσταται ως ακολούθως :

«ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ»

1. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

Η παραγωγή στείρων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής μόλυνσης, και μόλυνσης από σωματίδια και πυρετογόνα. Πολλά εξαρτώνται από την επιδεξιότητα, την εκπαίδευση και τη συμπεριφορά του απασχολούμενου προσωπικού. Η Διασφάλιση της ποιότητας είναι ιδιαίτερα σημαντική, και ο εν λόγω τύπος παραγωγής πρέπει να ακολουθεί, με αυστηρότητα, μεθόδους παρασκευής και διαδικασίες που έχουν καθιερωθεί μετά από εμπεριστατωμένη μελέτη, και των οποίων η καταλληλότητα έχει επαρκώς ελεγχθεί. Η εξασφάλιση της στειρότητας ή άλλων ποιοτικών παραμέτρων δεν πρέπει να παραπέμπεται αποκλειστικά στις καταληκτικές διαδικασίες ή στις δοκιμασίες τελικού προϊόντος.

Σημείωση

Οι ανά χείρας οδηγίες δεν φιλοδοξούν να περιγράψουν μεθόδους, σε όλες τους τις λεπτομέρειες, για τον προσδιορισμό της μικροβιακής και σωματιδιακής καθαρότητας του αέρα, των επιφανειών, κ.λ.π. Προς τούτο παραπέμπουν σε άλλες επιτομές, όπως τα Πρότυπα CEN/ISO.

Γενικά

1. Η παραγωγή στείρων προϊόντων πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρές ζώνες στις οποίες η είσοδος του προσωπικού και/ή του εξοπλισμού και των υλικών πρέπει να διενεργείται μέσω αεροφρακτών. Οι καθαρές ζώνες πρέπει να διατηρούνται σε κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας και να αερίζονται με αέρα που έχει προηγουμένως περάσει από φίλτρα κατάλληλης αποτελεσματικότητας.

2. Οι διάφορες εργασίες προετοιμασίες των σκευών και οργάνων παρασκευής προϊόντων και πλήρωσης, πρέπει να εκτελούνται σε ξεχωριστές ζώνες, μέσα στο συγκρότημα των καθαρών ζωνών. Οι εργασίες παραγωγής χωρίζονται σε δύο κατηγορίες : πρώτον, σε αυτές κατά τις οποίες το προϊόν αποστειρώνεται πλήρως, και δεύτερον σε αυτές που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες σε ορισμένα ή σε όλα τα στάδια.

3. Οι καθαρές ζώνες για την παραγωγή στείρων προϊόντων ταξινομούνται με βάση τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του χώρου εργασίας. Κάθε εργασία παραγωγής απαιτεί κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας του χώρου εργασίας υπό συνθήκες λειτουργίας, προκειμένου να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης των υπό χειρισμόν προϊόντων ή υλικών από σωματίδια ή μικρόβια.

Προκειμένου να πληρούνται οι όροι "λειτουργίας", ο σχεδιασμός των εν λόγω ζωνών πρέπει να είναι τέτοιος ώστε να επιτυγχάνονται συγκεκριμένα επίπεδα καθαρότητας αέρα στην κατάσταση "ετοιμότητας". Ως κατάσταση "ετοιμότητας" ορίζεται εκείνει όπου οι εγκαταστάσεις έχουν ολοκληρωθεί και είναι έτοιμες να λειτουργήσουν, πλήρεις με παραγωγικό εξοπλισμό, χωρίς όμως να είναι παρόν το προσωπικό χειρισμού. Ως κατάσταση "λειτουργίας" ορίζεται εκείνη όπου οι εγκαταστάσεις λειτουργούν κατά τον προβλεπόμενο τρόπο με παρόντα και εργαζόμενο τον καθορισμένο αριθμό ατόμων του προσωπικού.

Στην παραγωγή στείρων φαρμάκων υπάρχουν κανονικά 4 βαθμίδες καθαρών ζωνών.

Βαθμίδα Α: Μία περιορισμένη ζώνη για εργασίες υψηλής επικινδυνότητας π.χ. πλήρωση, πωματισμός, χρήση ανοικτών φυσίγγων και φιαλιδίων, επίτευξη άσηπτων συνδέσεων. Συνήθως, οι συνθήκες αυτές επιτυγχάνονται με τη χρήση σταθμών εργασίας με στρωτή ροή αέρα. Τα συστήματα στρωτής ροής αέρα καλούνται να διοχετεύσουν αέρα σταθερής ταχύτητας 0.45 m/s +/20% (ενδεικτική τιμή) στη θέση εργασίας.

Βαθμίδα Β : Για τις εργασίες άσηπτης παρασκευής και πλήρωσης, εξασφαλίζεται το ίδιο περιβάλλον με αυτό της βαθμίδας Α.

Βαθμίδα Γ και Δ : Καθαρές ζώνες για τη διεκπεραίωση των λιγότερο κρίσιμων φάσεων παραγωγής των στείρων φαρμάκων.

Ο κατωτέρω πίνακας ταξινομεί τις διάφορες ζώνες με βάση τον αριθμό σωματιδίων που υπάρχουν στον αέρα :

	σε ετοιμότητα		σε λειτουργία	
Βαθμίδα	Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων ανά m3 , μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου των ...			
	0,5 mm	5mm	0,5μm	5μm
Α	3 500	0	3 500	0
Β (α)	3 500	0	350 000	2 000
Γ (α)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
Δ (α)	3 500 000	20 000	Δεν προσδιορίζεται (γ)	Δεν προσδιορίζεται (γ)

Σημειώσεις :

(α) Προκειμένου να επιτευχθούν οι βαθμίδες Β, Γ και Δ, ο αριθμός ανανεώσεων του αέρα πρέπει να είναι ανάλογος με το μέγεθος της αίθουσας, καθώς και με τον εξοπλισμό και το προσωπικό που βρίσκονται στην αίθουσα. Το σύστημα αερισμού πρέπει να είναι εφοδιασμένο με κατάλληλους ηθμούς, όπως, λόγου χάριν, οι ηθμοί ΗΕΠΑ για τις βαθμίδες Α,Β και Γ.

(β) Οι ενδεικτικές τιμές σχετικά με τον μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό σωματιδίων στην κατάσταση "ετοιμότητας" αντιστοιχούν κατά προσέγγισιν με το US Federal Standard 209E και στις κατηγορίες ISO ως εξής : οι βαθμίδες Α και Β αντιστοιχούν στην κατηγορία 100, Μ 3.5., ISO 5 η παρτίδα Γ αντιστοιχεί στην κατηγορία 10.000, Μ 5.5, ISO 7 και η βαθμίδα Δ αντιστοιχεί στην κατηγορία 100.000, Μ. 6.5., ISO 8.

(γ) Για τις ζώνες αυτές, οι απαιτήσεις και τα όρια θα εξαρτηθούν από τη φύση της συγκεκριμένης εργασίας.

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει μερικά παραδείγματα εργασιών που πραγματοποιούνται στις διάφορες βαθμίδες (βλ.επίσης παραγράφους 11 και 12).

Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών σε αποστειρωμένα προϊόντα που έχουν ήδη τοποθετηθεί στον τελικό περιέκτη τους (βλ.παράγραφο 11)
Α	Πλήρωση προϊόντων, εφ'όσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς κινδύνους
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων εφ'όσον η εργασία συνεπάγεται εξαιρετικούς Κινδύνους. Πλήρωση προϊόντων..
Δ	Παρασκευή διαλυμάτων και προετοιμασία σκευών εν'όψει πληρώσεως
Βαθμίδα	Παραδείγματα εργασιών επί ασήπτων παρασκευασμάτων (βλ.παράγραφο 12)
Α	Άσηπτη Παρασκευή και πλήρωση
Γ	Παρασκευή διαλυμάτων προς διήθηση
Δ	Χειρισμός σκευών μετά τον καθαρισμό

Οι σωματιδιακές συνθήκες που ορίζονται στον πίνακα για τη "φάση ετοιμότητας" πρέπει να διατηρούνται εν τη απουσία του προσωπικού, μετά από μία σύντομη περίοδο "καθαρισμού" 15-20 λεπτών (ενδεικτική τιμή), μετά την ολοκλήρωση των εργασιών παραγωγής. Οι σωματιδιακές συνθήκες για τη φάση λειτουργίας που ορίζονται στον πίνακα για τη βαθμίδα Α πρέπει να διατηρούνται στο άμεσο περιβάλλον του προϊόντος, όταν το προϊόν ή ο ανοικτός περιέκτη που εκτίθενται στο περιβάλλον. Εξυπακούεται ότι δεν είναι πάντοτε δυνατή η κατάδειξη της συμμόρφωσης με τα σωματιδιακά πρότυπα στο σημείο πλήρωσης κατά τη διάρκεια της πλήρωσης, λόγω της εκπομπής σωματιδίων ή σταγονιδίων από το ίδιο το προϊόν.

4. Επιβάλλεται η επιτήρηση των χώρων κατά τη λειτουργία, προκειμένου να ελέγχεται η σωματιδιακή καθαρότητα των διαφόρων βαθμίδων.

5. Οι άσηπτες εργασίες πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μεθόδους, όπως οι πλάκες καθιζήσεως, οι ογκομετρικές δειγματοληψίες αέρος και επιφανειών (π.χ. με στυλεούς και πλάκες επαφής). Οι δειγματοληπτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη φάση της λειτουργίας δεν πρέπει να υπεισέρχονται στην προστασία των ζωνών. Τα αποτελέσματα της παρακολούθησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξέταση των σχετικών με τη συγκεκριμένη παρτίδα στοιχείων κατά τη φάση της αποδοχής του τελικού προϊόντος. Μετά από κάθε λεπτή εργασία επιβάλλεται ο έλεγχος των επιφανειών και του προσωπικού.

Απαιτείται επίσης πρόσθετη μικροβιολογική παρακολούθηση εκτός των φάσεων παραγωγής λ.χ. μετά τον έλεγχο καταλληλότητας των συστημμάτων, καθαρισμός και απολύμανση.

Συνιστώμενα όρια για τη μικροβιολογική παρακολούθηση των καθαρών ζωνών κατά τη λειτουργία.

Βαθμίδα	Συνιστώμενα όρια μικροβιακής μόλυνσης (α)			
	δείγμα αέρα cfu/m3	πλάκες καθιζήσεως	πλάκες επαφής (διαμ.55mm) cfu/πλάκα	αποτύπωμα Χειροκτίου με 5 Δάκτυλα cfu/χειρόκτιο
Α	<1	<1	<1	<1
Β	10	5	5	6
Γ	100	50	25	-
Δ	200	100	50	-

Σημειώσεις :

(α) Πρόκειται για μέσες τιμές

(β) Ορισμένες πλάκες καθιζήσεως δύνανται να εκτεθούν για χρονικό διάστημα μικρότερο των τεσσάρων ωρών.

6. Επιβάλλεται ο καθορισμός κατάλληλων ορίων συναγερμού και αντιδράσεως, σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα της σωματιδιακής και μικροβιολογικής παρακολούθησης. Σε περίπτωση υπέρβασης των εν λόγω ορίων, λαμβάνονται διορθωτικά μέτρα που επιβάλλονται από τον Τυποποιημένο Τρόπο Εργασίας (operating procedures).

Τεχνικές απομόνωσης

7. Η χρήση τεχνικών απομόνωσης προκειμένου να μειωθούν οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους εργασίας δύναται να περιορίσει αισθητά τον κίνδυνο μικροβιακής προσβολής, από το περιβάλλον, των προϊόντων που παράγονται κατά τρόπο άσηπτο. Υπάρχουν πολλές δυνα-

τότητες διαφορετικού σχεδιασμού συστημάτων απομόνωσης και διατάξεων μεταφοράς. Το σύστημα απομόνωσης και ο περίγυρος πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις ποιότητας του αέρα των αντίστοιχων ζωνών. Τα συστήματα απομόνωσης κατασκευάζονται από διάφορα υλικά, υποκείμενα, σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, σε διάτρηση και διαρροές. Τα συστήματα διακίνησης μπορούν να κυμαίνονται από μία απλή ή διπλή πόρτα, σε εντελώς ερμητικά συστήματα που ενσωματώνουν αποστειρωτικούς μηχανισμούς.

Η διακίνηση ουσιών προς και από τη μονάδα παραγωγής αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δυνητικές πηγές μολύνσεως. Γενικά, η εντός της διατάξεως απομονώσεως ζώνη, αποτελεί ζώνη που προορίζεται αποκλειστικά και μόνο για τους χειρισμούς υψηλού κινδύνου, μολονότι αναγνωρίζεται ότι ενδέχεται να μην αερίζονται από αέρα στρωτής ροής οι θέσεις εργασίας όλων των ως άνω διατάξεων. Η απαιτούμενη ποιότητα του αέρα στον περίγυρο εξαρτάται από τον σχεδιασμό και τη λειτουργία του συστήματος απομόνωσης. Η ποιότητα πρέπει να ελέγχεται και πρέπει να αντιστοιχεί τουλάχιστον στη βαθμίδα Δ, όταν πρόκειται για άσηπτο παραγωγή.

8. Τα συστήματα απομόνωσης δεν πρέπει να εγκαθίστανται παρά μόνο μετά από επαρκή έλεγχο της καταλληλότητάς τους. Κατά τη διαδικασία αυτή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι ευαίσθητες συνιστώσες της συγκεκριμένης τεχνολογίας,και ιδίως η ποιότητα του αέρα εντός και εκτός (περίγυρος) του συστήματος απομόνωσης, η απολύμανση της διάταξης, η διαδικασία διακίνησης και η ακεραιότητα του συστήματος απομόνωσης.

9. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι τακτική και πρέπει να περιλαμβάνει συχνούς ελέγχους διαφυγών στο σύστημα απομόνωσης και στη διάταξη χειροκτίων/χειριδίων.

Τεχνολογία εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης

10. Οι μονάδες εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης είναι επί τούτου κατασκευασμένα μηχανήματα τα οποία, με μία συνεχή και αυτοματοποιημένη σειρά εργασιών, παράγουν περιέκτες από θερμοπλαστικά κοκκιώδη υλικά, τους πληρούν και τους σφραγίζουν. Ο εξοπλισμός εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται για άσηπτη παραγωγή, ο οποίος περιλαμβάνει αποτελεσματική διάταξη καταιωνισμού αέρα βαθμίδας Α, είναι δυνατόν να εγκατασταθεί σε χώρο βαθμίδας τουλάχιστον Γ, υπό τον όρο ότι χρησιμοποιείται προστατευτικός ιματισμός βαθμίδας Α/Β. Το περιβάλλον πρέπει να συμμορφώνεται με τα όρια βιωσιμότητας και μη βιωσιμότητας στη φάση ετοιμότητας, και με το όριο βιωσιμότητας μόνο στη φάση λειτουργίας.

Η εγκατάσταση του εξοπλισμού εμφύσησης/πλήρωσης/σφράγισης που χρησιμοποιείται στην παραγωγή προϊόντων που έχουν υποστεί αποστείρωση στον τελικό περιέκτη τους, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Δ.

Λόγω των ιδιατεροτήτων της εν λόγω τεχνολογίας, πρέπει να επιδεικνύεταaι ιδιαίτερη προσοχή ιδίων στα εξής σημεία : σχεδιασμός και έλεγχος της καταλληλότητας του υλικού, έλεγχος της ορθότητας και αναπαραγωγιμότητα των επιτοπίων εργασιών καθαρισμού και αποστείρωσης, περίγυρος του καθαρού χώρου όπου είναι εγκατεστημένος ο εξοπλισμός, κατάρτιση και ιματισμός του χειριστή, παρεμβάσεις στην ευαίσθητη ζώνη του εξοπλισμού, ιδίως δε τυχόν εργασίες άσηπτης συναρμολόγησης που προηγούνται της πληρώσεως.

Προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη τους

11. Η προετοιμασία των σκευών και οργάνων, καθώς και της πλειονότητας των προϊόντων, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας τουλάχιστον Δ, προκειμένου να περιορίζονται οι κίνδυνοι μικροβιακής και σωματιδιακής μόλυνσης, και να δημιουργούνται κατ'αυτόν τον τρόπο κατάλληλες συνθήκες για τη διήθηση και την αποστείρωση. Όταν το προϊόν υπόκειται σε υψηλό ή ασυνήθη βαθμό κινδύνου μολύνσεως (επειδή, επί παραδείγματι, το προϊόν ίσως αποτελεί πρόσφορο έδαφος ανάπτυξης μικροοργανισμών, ή επειδή πρέπει να προηγηθεί της αποστειρώσεως μακροχρόνια περίοδος, ή επειδή τμήμα της παραγωγής του απαιτεί την ύπαρξη κλειστών περιεκτών), τότε η προετοιμασία πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ.

Η πλήρωση των προϊόντων που προορίζονται να αποστειρωθούν στον τελικό τους περιέκτη πρέπει να διενεργείται σε ζώνη τουλάχιστον βαθμίδας Γ.

Όταν ελλοχεύει ηυξημένος κίνδυνος μολύνσεως του προϊόντος από το περιβάλλον, λόγω, επί παραδείγματι, του αργού ρυθμού διεξαγωγής της πληρώσεως, του εύρους του στομίου των περιεκτών ή της ανάγκης εκθέσεως των προϊόντων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των ολίγων δευτερολέπτων προτού διενεργηθεί η σφράγιση, η πλήρωση πρέπει να πραγματοποιείται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α, με περίγυρο τουλάχιστον βαθμίδας Γ. Η παρασκευή και πλήρωση των αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει, κατά κανόνα, να διενεργείται, πριν από την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, σε ζώνη βαθμίδας Γ.

Ασηπτική παρασκευή

12. Μετά τον καθαρισμό ο χειρισμός των σκευών και οργάνων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη τουλάχιστον βαθμίδας Δ. Ο χειρισμός πρώτων υλών και σκευών, πρέπει να διενεργείται σε ζώνη βαθμίδας Α, με περίγυρο βαθμίδας Β, εκτός αν προορίζονται να υποβληθούν, σε μεταγενέστερη φάση της διαδικασίας, σε αποστείρωση ή διήθηση μέσω ηθμού που συγκρατεί τους μικροοργανισμούς.

Η παρασκευή διαλυμάτων που προορίζονται να υποστούν σε μεταγενέστερη φάση της διαδικασίας στείρα διήθηση, πρέπει να διενεργείται σε ζώνη βαθμίδας Γ. Σε περίπτωση που το διάλυμα δεν προορίζεται να υποστεί διήθηση, η προετοιμασία υλικών και προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

Ο χειρισμός και η πλήρωση ασηπτικά παρασκευασθέντων προϊόντων πρέπει να διενεργείται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

Πριν από την ολοκλήρωση του πωματισμού, η διακίνηση μερικώς κεκλεισμένων περιεκτών, όπως συνηθίζεται στη λυοφιλοποίηση, πρέπει να διενεργείται, είτε σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Β, είτε σε σφραγισμένα αμαξίδια μεταφοράς σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Β.

Όσον αφορά τις αλοιφές, τις κρέμες, τα εναιωρήματα και τα γαλακτώματα, η παρασκευή και η πλήρωση πρέπει να διενργούνται σε ζώνη εργασίας βαθμίδας Α, σε περίγυρο βαθμίδας Β, εφ'όσον το προϊόν εκτίθεται και δεν υφίσταται στη συνέχεια διήθηση.

Προσωπικό

13. Μόνο το απολύτως αναγκαίο προσωπικό πρέπει να παρίσταται στις καθαρές ζώνες -αυτό είναι- ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση των άσηπτων διαδικασιών παραγωγής. Οι επιθεωρήσεις και οι έλεγχοι πρέπει να διενεργούνται ,στο μέτρο του δυνατού, από το εξωτερικό των καθαρών ζωνών.

14. Όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού καθαρισμού και συντήρησης) που χρησιμοποιείται στις ζώνες αυτές, οφείλει να καταρτίζεται διαρκώς στις ορθές πρακτικές παραγωγής στείρων προϊόντων. Η κατάρτιση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία υγιεινής και βασικής μικροβιολογίας. Όταν είναι αναγκαία η είσοδος, στους χώρους, μη καταρτισμένου εξωτερικού προσωπικού (π.χ. προσωπικό εταιρειών συντήρησης ή οικοδομικών εργασιών) πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα για την καθοδήγηση και επίβλεψή τους.

15. Το προσωπικό που έχει συμμετάσχει σε εργασίες επεξεργασίας υλικού ζωικών ιστών ή καλλιεργειών μικροοργανισμών, διαφορετικών από αυτές που περιλαμβάνει ή συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής, δεν πρέπει να εισέρχεται στις ζώνες παραγωγής στείρων προϊόντων παρά μόνον εφ'όσον τηρηθούν καθορισμένες και αυστηρότατες διαδικασίες.

16. Είναι απαραίτητη η τήρηση υψηλών επιπέδων προσωπικής υγιεινής και καθαριότητας. Πρέπει να απαιτείται από το προσωπικό που συμμετέχει στην παραγωγή στείρων παρασκευασμάτων, να επισημαίνει οτιδήποτε θα μπορούσε να προκαλέσει τη διασπορά ασυνήθων ποσοτήτων ή τύπων μολυσματικών παραγόντων-είναι σκόπιμη η διενέργεια περιοδικών υγιειονομικών ελέγχων για τα ως άνω.

Τα μέτρα έναντι του προσωπικού του οποίου η παρουσία συνεπάγεται έναν υπερβολικό μικροβιολογικό κίνδυνο, πρέπει να αποφασίζονται από κατάλληλο πρόσωπο που έχει αρμοδίως υποδειχθεί για τον σκοπό αυτό.

17. Η αλλαγή και η πλύση των ενδυμάτων πρέπει να διενεργείται βάσει γραπτού πρωτοκόλλου που αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση της μόνυνσης των ενδυμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στον καθαρό χώρο ή της παρείσφρησης μολυσματικών παραγόντων στις εν λόγω ζώνες.

18. Στις καθαρές ζώνες απαγορεύονται τα ωρολόγια χειρός, το μακιγιάρισμα και τα κοσμήματα.

19. Τα ενδύματα και η ποιότητά τους πρέπει να είναι τα ενδεδειγμένα για τη συγκεκριμένη διαδικασία παραγωγής και τη συγκεκριμένη ζώνη εργασίας. Ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούνται πρέπει να προστατεύει το υπό παραγωγήν προϊόν από τυχόν μολύνσεις.

Ακολουθεί περιγραφή του ιματισμού που απαιτείται για κάθε βαθμίδα :

Βαθμίδα Δ : Τα μαλλιά και τα γένια πρέπει να είναι καλυμμένα. Πρέπει να χρησιμοποιείται ολόσωμη προστατευτική στολή και κατάλληλα υποδήματα ή ποδονάρια (καλύμματα υποδημάτων). Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ώστε να αποφεύγεται κάθε μόλυνση που προέρχεται από τον εκτός της καθαρής ζώνης χώρο.

Βαθμίδα Γ : Τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι πρέπει να είναι καλυμμένα. Το ένδυμα είναι είτε ολόσωμο-μονοκόμματο, είτε ολόσωμο μεν, αλλά αποτελούμενο από δύο κομμάτια (παντελόνι-σακκάκι), μαζεμένο στους καρπούς των χεριών και με ψηλό λαιμό. Επιβάλλεται επίσης η χρήση κατάλληλων υποδημάτων ή ποδοναριών (καλυμμάτων των υποδημάτων). Τα εν λόγω είδη δεν πρέπει να ελευθερώνουν, στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια.

Βαθμίδα Α/Β : Τα μαλλιά, τα γένια και το μουστάκι περισφίγγονται από κουκούλα που δένει στο λαιμό της στολής το πρόσωπο πρέπει να καλύπτεται από μάσκα, προκειμένου να αποφεύγεται η εκπομπή σταγονιδίων. Φορούνται κατάλληλα γάντια από καουτσούκ ή πλαστικό, αποστειρωμένα και χωρίς πούδρα, καθώς και μπότες που έχουν αποστειρωθεί ή απολυμανθεί.

Το κάτω μέρος του παντελονιού πρέπει να περνά και να στερεώνενται μέσα στις μπότες, όπως επίσης και τα μανίκια στα γάντια. Η προστατευτική ενδυμασία δεν πρέπει να ελευθερώνει, στην πράξη, καθόλου ίνες, κλωστές ή σωματίδια αντιθέτως, πρέπει να συγκρατεί τα σωματίδια που ελευθερώνονται από το σώμα του χειριστή.

20. Ο προσωπικός, μη εργασιακός ιματισμός δεν πρέπει να μεταφέρεται σε αποδυτήρια που επικοινωνούν με ζώνες εργασίας βαθμίδας Β ή Γ. Σε κάθε εργαζόμενο σε ζώνη βαθμίδας Α/Β, πρέπει να παρέχεται καθαρός αποστειρωμένος προστατευτικός ιματισμός (αποστειρωμένος ή επαρκώς απολυμανθείς) για κάθε συνεδρία εργασίας του, ή τουλάχιστον μία φορά την ημέρα, εφόσον αυτό δικαιολογείται από τα αποτελέσματα των ελέγχων. Τα γάντια πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά την εκτέλεση των εργασιών. Οι μάσκες και τα γάντια πρέπει να αντικαθιστώνται τουλάχιστον σε κάθε συνεδρία εργασίας.

21. Ο καθαρισμός και ο χειρισμός του ιματισμού που προορίζεται για τις καθαρές ζώνες πρέπει να διενεργείται κατά τρόπον ώστε αυτός να μην συγκεντρώνει μολυσματικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να ελευθερωθούν σε μεταγενέστερη φάση. Οι εργασίες αυτές πρέπει να εκτελούνται βάσει γραπτών πρωτοκόλλων. Είναι σκόπιμο να υπάρχουν ξεχωριστές επί τούτου εγκαταστάσεις καθαρισμού. Η μη κατάλληλη επεξεργασία του ιματισμού φθείρει τις ίνες και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ελευθέρωσης σωματιδίων.

Εγκαταστάσεις

22. Στις καθαρές ζώνες, όλες οι εκτιθεμένες επιφάνειες πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς σχισμές, ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται η ελευθέρωση και η επικάθηση σωματιδίων ή μικροοργανισμών και να καθίσταται δυνατή η επανειλημμένη χρήση προϊόντων καθαρισμού και απολυμαντικών.

23. Προκειμένου να περιοριστεί η επικάθηση σκόνης και να διευκολύνεται ο καθαρισμός, δεν πρέπει να υπάρχουν εσοχές που καθαρίζονται δύσκολα, ενώ πρέπει να υπάρχουν όσο το δυνατόν λιγότερες προεξοχές, ράφια, ερμάρια και εν γένει εξοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφεύγεται η ύπαρξη εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται οι συρόμενες πόρτες.

24. Οι ψευδοροφές πρέπει να σφραγίζονται προκειμένου να αποφεύγεται η μόλυνση από τον υπερκείμενο κενό χώρο.

25. Οι σωλήνες, αγωγοί και συναφή είδη πρέπει να εγκαθίστανται κατά τρόπον ώστε να μην δημιουργούνται εσοχές, χαίνοντα ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν.

26. Η ύπαρξη νεροχυτών και οχετών πρέπει να απαγορεύεται σε ζώνες βαθμίδας Α/Β όπου εκτελούνται άσηπτες εργασίες. Στις άλλες ζώνες πρέπει να εγκαθίστανται αεροθραύστες μεταξύ των μηχανημάτων ή του νεροχύτη

και του οχετού. Τα επιδαπέδια σιφώνια των καθαρών χώρων κατώτερων βαθμίδων πρέπει να είναι εφοδιασμένα με παγίδες και υδραυλικούς συνδέσμους, ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή.

27.Τα αποδυτήρια πρέπει να σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και να εξασφαλίζουν τον φυσικό διαχωρισμό των διαφόρων φάσεων της διαδικασίας της ένδυσης, ελαχιστοποιώντας κατ'αυτόν τον τρόπο τη μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση του προστατευτικού ιματισμού. Στην κατάσταση "ετοιμότητας" το τελικό τμήμα των αποδυτηρίων πρέπει να κατατάσσεται στην ίδια βαθμίδα με τη ζώνη στην οποία οδηγεί. Ενίοτε είναι προτιμότερη η χρήση χωριστών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από την καθαρή ζώνη. Κατά κανόνα, εγκαταστάσεις για το πλύσιμο των χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στο πρώτο τμήμα των αποδυτηρίων.

28.Το άνοιγμα των δύο θυρών-αεροφρακτών δεν πρέπει να πραγματοποιείται ταυτοχρόνως. Πρέπει να υπάρχει ένα εσωτερικό σύστημα εναλλακτικού κλειδώματος, ή ένα οπτικό και/ή ηχητικό σύστημα προειδοποίησης, ώστε να μην είναι δυνατό το άνοιγμα περισσοτέρων της μίας θυρών ταυτοχρόνως.

29. Κατά την παραγωγή, η παροχή διηθημένου αέρα πρέπει να διατηρεί, υπό οιεσδήποτε συνθήκες λειτουργίας, μία θετική πίεση σε σχέση με τις περιβάλλουσες ζώνες κατώτερης βαθμίδας και να σαρώνει τη ζώνη αποτελεσματικά. Οι διαφορές πιέσεως μεταξύ γειτνιαζουσών αιθουσών διαφορετικών βαθμίδων πρέπει να είναι της τάξεως των 10-15 pascals (ενδεικτικές τιμές). Επιπλέον, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στην προστασία της ζώνης που το προϊόν και τα καθαρισθέντα σκεύη και όργανα που προορίζονται να έρθουν σε επαφή με το προϊόν. Οι διάφορες υποδείξεις όσον αφορά την παροχή αέρα και τις διαφορές πιέσεως επιδέχονται τροποποιήσεων όταν καθίσταται αναγκαία ή συγκράτηση ορισμένων υλικών ή προϊόντων, όπως π.χ. παθογόνων παραγόντων υψηλής τοξικότητας, ραδιενεργού υλικού ή ιών ή ζώντων βακτηριδίων. Για ορισμένες εργασίες ενδέχεται να απαιτείται η απολύμανση των εγκαταστάσεων και η επεξεργασία του αέρα που απάγεται από την καθαρή ζώνη.

30. Πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα πρότυπα ροής αέρα δεν ενέχουν κίνδυνο μολύνσεως : πρέπει, λ.χ., να λαμβάνεται μέριμνα ώστε τα ρεύματα αέρα να μην αποτελούν φορείς μεταφοράς σωματιδίων από κάποιο άτομο, εργασία ή μηχάνημα, προς ζώνη υψηλότερης επικινδυνότητας για το προϊόν.

31. Η παροχή αέρα πρέπει να συνοδεύεται από σύστημα συναγερμού, κατάλληλου να επισημαίνει κάθε πρόβλημα στην παροχή αέρα. Μεταξύ των ζωνών με σημαντική διαφορά πιέσεως, πρέπει να είναι εγκατεστημένες διατάξεις ενδεικτικές της διαφοράς πιέσεως.

Οι εν λόγω διαφορές πιέσεως πρέπει να καταγράφονται τακτικά ή άλλως πώς να τεκμηριώνονται.

Εξοπλισμός

32. Από χώρισμα μεταξύ καθαρής ζώνης Α ή Β και ζώνης επεξεργασίας με μικρότερη καθαρότητα αέρα, απαγορεύεται η διέλευση μεταφορικού ιμάντα, εκτός εάν ο ίδιος ο ιμάντας υφίσταται διαρκή αποστείρωση (π.χ. σε σήραγγα αποστείρωσης).

33. Ο εξοπλισμός, τα εξαρτήματα και τα συστήματα εξυπηρέτησης πρέπει να έχουν κατά το δυνατόν σχεδιαστεί και εγκατασταθεί κατά τρόπον ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να δύνανται να εκτελούνται εκτός της καθαρής ζώνης. Εάν απαιτείται αποστείρωση, αυτή πρέπι να εκτελείται, ει δυνατόν, μετά από πλήρη συναρμολόγηση.

34. Εάν η συντήρηση του εξοπλισμού πραγματοποιήθηκε εντός της καθαρής ζώνης και τα απαιτούμενα πρότυπα καθαριότητας και/ή στειρότητας δεν τηρήθηκαν κατά τις εργασίες συντήρησης, η εν λόγω ζώνη πρέπει να καθαριστεί, απολυμανθεί και, ενδεχομένως, να αποστειρωθεί, προτού επαναληφθεί η παραγωγή.

35. Ο σχεδιασμός, η κατασκευή και η συντήρηση των εγκαταστάσεων επεξεργασίας ύδατος πρέπει να εγγυώνται μία αξιόπιστη παροχή νερού κατάλληλης ποιότητας.Οι εν λόγω εγκαταστάσεις επεξεργασίας ύδατος δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πέραν της προβλεπόμενης από τον κατασκευαστή δυναμικότητάς τους. Το νερό που προορίζεται για τα ενέσιμα πρέπει να παράγεται, αποθηκεύεται και παρέχεται κατά τρόπον ώστε να αποφεύγεται η ανάπτυξη μικροβίων, όπως π.χ. με τη συνεχή κυκλοφορία του σε θερμοκρασία άνω των 70ο C.

36. Το σύνολο του εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωτών, των συστημάτων αερισμού και διήθησης του αέρα, τα στόμια αερισμού και φίλτρα αερίων, τα συστήματα επεξεργασίας, παραγωγής, αποθήκευσης και παροχής νερού, πρέπει να ελέγχεται ως προς την καταλληλότητά του, και να υφίσταται προγραμματισμένη συντήρηση. Η επαναχρησιμοποίησή του πρέπει να υπόκειται σε έγκριση.

Υγιεινή

37. Η υγιεινή των καθαρών ζωνών είναι ιδιαίτερα σημαντική. Οι εν λόγω ζώνες πρέπει να καθαρίζονται εις βάθος βάσει γραπτού πρωτοκόλλου. Όταν χρησιμοποιούνται απολυμαντικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός τύπου. Είναι αναγκαία η τακτική μικροβιολογική παρακολούθηση, προκειμένου να ανιχνεύεται η ενδεχόμενη ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

38. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά πρέπει να ελέγχονται για μικροβιακή μόλυνση τα αραιά διαλύματά τους πρέπει να φυλλάσονται σε περιέκτες που έχουν εκ των προτέρων υποστεί καθαρισμό, και για συγκεκριμένες περιόδους, εκτός εάν οι περιέκτες έχουν αποστειρωθεί. Τα απολυμαντικά και απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται σε ζώνες βαθμίδας Α και Β, πρέπει να είναι στείρα προτού ακόμη χρησιμοποιηθούν.

39. Ο καπνισμός των καθαρών ζωνών μπορεί να είναι χρήσιμος για τη μείωση της μικροβιακής μόλυνσης δυσπρόσιτων σημείων.

Παραγωγή

40. Καθ'όλη τη διάρκεια των φάσεων της παραγωγής που προηγούνται της αποστειρώσεως, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξει, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι τυχόν μολύνσεις.

41. Η παραγωγή ή η πλήρωση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων μικροβιακής προέλευσης δεν πρέπει να διενεργείται σε ζώνες που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία άλλων φαρμάκων. Ωστόσο, η πλήρωση εμβολίων από νεκρούς μικροοργανισμούς ή από βακτηριδιακά εκχυλίσματα είναι δυνατόν να διενεργείται, μετά την ανενεργοποίηση, στις ίδιες εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την πλήρωση άλλων στείρων φαρμάκων.

42. Ο έλεγχος της καταλληλότητας των άσηπτων διαδικασιών παραγωγής πρέπει να περιλαμβάνει προσομοίωση της διαδικασίας, με τη χρήση θρεπτικού υλικού. Κατά κανόνα, ο τύπος του χρησιμοποιούμενου θρεπτικού υλικού πρέπει να αντιστοιχεί στον τρόπο χορηγήσεως του προϊόντος. Η προσομοιωτική διαδικασία πρέπει να προσεγγίζει στον μέγιστο δυνατό βαθμό τις συνήθεις διαδικασίες άσηπτης παραγωγής και να περιλαμβάνει όλες τις σημαντικές φάσεις της παραγωγής. Η προσομοίωση πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό και στη διαδικασία. Ο αριθμός των περιεκτών του θρεπτικού υλικού πρέπει να είναι επαρκής, ώστε η αξιολόγηση να είναι αξιόπιστη. Προκειμένου περί μικρών παρτίδων, ο αριθμός τους πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με τον αριθμό των στοιχείων που απαρτίζουν την παρτίδα. Το ποσοστό μολύνσεως πρέπει να είναι κατώτερο του 0,1% με συντελεστή βεβαιότητας 95%.

43. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε οι έλεγχοι καταλληλότητας να μην εγκυμονούν κινδύνους για την παραγωγή.

44. Οι πηγές υδροδότησης, ο εξοπλισμός επεξεργασίας του νερού, καθώς και το νερό που έχει υποστεί επεξεργασία, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανίχνευση τυχόν χημικών και βιολογικών μολύνσεων και, ανάλογα με την περίπτωση, για την ανίχνευση ενδοτοξινών. Πρέπει να τηρούνται πρωτόκολλα των σχετικών ως άνω ελέγχων, καθώς και των τυχόν ληφθέντων μέτρων.

45. Οι δραστηριότητες στις καθαρές ζώνες, και ιδίως κατά τη διάρκεια των εργασιών άσηπτης παραγωγής, πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο, ενώ οι κινήσεις του προσωπικού πρέπει να είναι προσεκτικές και μεθοδικές, προκειμένου να αποφεύγεται η ελευθέρωση σωματιδίων και οργανισμών λόγω υπερβολικής κινητικότητας. Λόγω της φύσεως των ενδυμάτων που φοριούνται στις ζώνες αυτές, η περιβάλλουσα θερμοκρασία και υγρασία δεν πρέπει να είναι υπερβολικά υψηλές.

46. Η μικροβιακή μόλυνση των πρώτων υλών πρέπει να είναι η ελάχιστα δυνατή. Στις προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνονται και απαιτήσεις μικροβιολογικής ποιότητας, όταν η ανάγκη τους έχει καταδειχθεί από τους ελέγχους.

47. Πρέπει να ελαχιστοποιείται η παρουσία, στις καθαρές ζώνες, περιεκτών και υλικών που ενδέχεται να ελευθερώσουν ίνες.

48. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα, αναλόγως με την περίπτωση, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σωματιδιακής μόλυνσης του τελικού προϊόντος.

49. Ο χειρισμός των σκευών και οργάνων, των περιεκτών και του εξοπισμού μετά τη διαδικασία τελικού καθαρισμού πρέπει να είναι τέτοιος ώστε τα ως άνω να μην επαναμολύνονται.

50. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ πλύσεως, στεγνώματος και αποστείρωσης των σκευών και οργάνων, περιεκτών και εξοπλισμού, όπως επίσης και μεταξύ αποστείρωσης και χρήσης, πρέπει να είναι το ελάχιστο δυνατό, και υποκείμενο σε χρονικούς περιορισμούς, συναρτήσει των συνθηκών αποθήκευσης-φύλαξης.

51. Ο χρόνος από την έναρξη της παρασκευής διαλύματος, μέχρι την αποστείρωση η διήθησή του μέσω μικροβιοκρατούς ηθμού, πρέπει να είναι ο βραχύτερος δυνατός. Πρέπει να καθορίζεται ένα μέγιστο επιτρεπτό χρονικό όριο για κάθε προϊόν, στο οπίο θα λαμβάνεται υπόψη η σύνθεσή του και οι προβλεπόμενες από τον κατασκευαστή συνθήκες αποθήκευσης.

52. Η μικροβιακή μόλυνση πρέπει να ελέγχεται πριν την αποστείρωση. Πρέπει να καθορίζεται οριακή τιμή μικροβιακής μόλυνσης για το αμέσως προ της αποστειρώσεως χρονικό διάστημα, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Κατά περίπτωσιν, πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία πυρετογόνων. Όλα τα διαλύματα, ιδιαίτερα δε τα προοριζόμενα για έγχυση υγρά παρασκευάσματα μεγάλου όγκου, πρέπει να υφίστανται διήθηση με μικροβιοκρατή ηθμό, ει δυνατόν αμέσως προ της πληρώσεως.

53. Τα σκεύη και όργανα, οι περιέκτες, ο εξοπλισμός, καθώς και κάθε άλλο είδος του οποίου είναι απαραίτητη η παρουσία σε καθαρή ζώνη όπου πραγματοποιούνται άσηπτες εργασίες, πρέπει να αποστειρώνεται και να εισάγεται στη ζώνη μέσω διπλόθυρων εντοιχισμένων αποστειρωτών, ή μέσω διαδικασίας με την οποία επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή το αποτέλεσμα της αποφυγής της μολύνσεως. Τα μη καύσιμα αέρια πρέπει να διηθούνται μέσω μικροβιακρατών ηθμών.

54. Πρέπει να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα κάθε νέας διαδικασίας και να επαναλαμβάνεται ο έλεγχος ανά τακτά χρονικά διαστήματα βάσει των προηγούμενων αποτελεσμάτων, ή όποτε επιφερθούν σημαντικές αλλαγές διαδικασίας ή εξοπλισμού.

Αποστείρωση

55. Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υφίστανται έλεγχο καταλληλότητας. Ιδιαίτερη προσοχή επιδεικνύεται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η υιοθετούμενη μέθοδος αποστείρωσης δεν περιγράφεται στην ισχύουσα έκδοση της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή όταν χρησιμοποιείται για προϊόν που δεν αποτελεί ένα απλό υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα. Όποτε αυτό είναι δυνατόν η θερμική αποστείρωση αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο. Οπωσδήποτε, η αποστειρωτική διαδικασία πρέπει να είναι σύμφωνη με τις άδειες κυκλοφορίας και παραγωγής.

56. Προτού υιοθετηθεί οιαδήποτε αποστειρωτική διαδικασία, πρέπει να καταδεικνύεται, ενδεχομένως με φυσικές μετρήσεις και βιολογικούς δείκτες, η καταλληλότητά της για το προϊόν, καθώς και η ικανότητά της για την επίτευξη των επιδιωκομενων αποστειρωτικών συνθηκών σε όλα τα τμήματα κάθε τύπου φορτίου που προορίζεται για επεξεργασία. Η καταλληλότητα της διαδικασίας πρέπει να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, τουλάχιστον δε μία φορά κατ'έτος, όπως και μετά από κάθε σημαντική μεταβολή στον εξοπλισμό. Τα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να φυλάσσονται.

57. Για να είναι αποτελεσματική η αποστείρωση, πρέπει να υποβάλλεται στην απαιτούμενη επεξεργασία το σύνολο του προϊόντος, και ο σχεδιασμός της διαδικασίας να εξασφαλίζει την κατάλληλη διεκπεραίωση της επεξεργασίας αυτής.

58. Επιβάλλεται η θέσπιση σχημάτων φόρτισης ηλεγμένης καταλληλότητας για όλες τις διαδικασίες αποστείρωσης.

59. Οι βιολογικοί δείκτες πρέπει να θεωρούνται ως μία πρόσθετη μόνο μέθοδος ελέγχου της αποστείρωσης. Η αποθήκευση και χρήση τους πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή τους και η ποιότητά τους να ελέγχεται μέσω θετικών ελέγχων. Σε περί-

πτωση χρήσεως βιολογικών δεικτών, πρέπει να λαμβάνονται αυστηρά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η εξαιτίας τους μικροβιακή μόλυνση.

60. Πρέπει να υπάρχει ένα σαφές μέσο διάκρισης των προϊόντων που δεν έχουν αποστειρωθεί από αυτά που έχουν αποστειρωθεί. Κάθε κάνιστρο, δίσκος ή άλλο μέσο μεταφοράς προϊόντων ή σκευών πρέπει να φέρει σαφή επισήμανση με το όνομα του υλικού, τον αριθμό παρτίδας του, καθώς και ένδειξη περί του αν αποστειρώθηκε ή όχι. Είναι δυνατή η χρήση δεικτών όπως π.χ. οι ταινίες αυτόκλειστου, ανάλογα με την περίπτωση, προκειμένου να επισημαίνεται το κατά πόσον μία παρτίδα (ή υποπαρτίδα) έχει υποβληθεί, ή όχι, σε διαδικασία αποστείρωσης, πλην όμως αυοί δεν αποτελούν αξιόπιστη ένδειξη για το κατά πόσον η παρτίδα είναι πράγματι στείρα.

61. Τα πρωτόκολλα κάθε διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να είναι διαθέσιμα. Επιβάλλεται η έγκρισή τους, στο πλαίσιο της διαδικασίας αποδοχής της παρτίδας.

Θερμική αποστείρωση

62. Κάθε κύκλος θερμικής αποστείρωσης πρέπει να απεικονίζεται σε διάγραμμα χρόνου/θερμοκρασίας, επαρκούς κλίμακας μεγέθους, ή να καταγράφεται με άλλες διατάξεις εξακριβωμένης ορθότητας και ακρίβειας. Η θέση των θερμοανιχνευτών που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και/ή την καταγραφή πρέπει να έχει προκαθοριστεί κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, και, οπότε αυτό είναι δυνατό, η θερμοκρασία να ελέγχεται με δεύτερο θερμοανιχνευτή τοποθετημένο στην ίδια θέση.

63. Είναι επίσης δυνατή η χρήση χημικών ή βιολογικών δεικτών, πλην όμως αυτοί δεν πρέπει να υποκαθιστούν τις φυσικές μετρήσεις.

64. Πρέπει να διατίθεται επαρκής χρόνος ώστε το σύνολο, και όχι τμήμα, του φορτίου να φέρεται στην απαιτούμενη θερμοκρασία προτού αρχίσει η μέτρηση του χρόνου αποστείρωσης.

65. Μετα τη φάση υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου θερμικής αποστείρωσης, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης έναντι της μολύνσεως αποστειρωθέντος φορτίου κατά τη διάρκεια της ψύξεως. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο που έρχεται σε επαφή με το προϊόν πρέπει να αποστειρώνεται, εκτός εάν είναι δυνατόν, να καταδειχθεί ότι κάθε μη στεγανός περιέκτης θα απερρίπτετο, ούτως ή άλλως.

Αποστείρωση με υγρή θέρμανση

66. Για την παρακολούθηση της πορείας της διαδικασίας πρέπει να χρησιμοποιούνται και οι δύο παράμετροι, θερμοκρασία και πίεση. Τα όργανα ρύθμισης πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητα από τα όργανα παρακολούθησης και από τα διαγράμματα καταγραφής. Τα συστήματα αυτόματης ρύθμισης και ελέγχου πρέπει να είναι ηλεγμένεα ως προς την καταλληλότητά τους, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που συνδέονται με τις κρίσιμες φάσεις της διαδικασίας. Τα σφάλματα του συστήματος ή του κύκλου πρέπει να καταγράφονται από το σύστημα και να ελέγχονται από τον χειριστή. Η ανάγνωση των ανεξάρτητων δεικτών θερμοκρασίας πρέπει να συγκρίνεται τακτικά με τις ενδείξεις της καταγραφής κατά τη φάση της αποστείρωσης.

Ενδέχεται επίσης να είναι αναγκαίο, στην περίπτωση αποστειρωτών που είναι εφοδιασμένοι στο κάτω μέρος του θαλάμου με αγωγό εξόδου, να καταγράφεται η θερμοκρασία και στη θέση αυτή, καθ'όλη τη διάρκεια της αποστείρωσης. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες μέρος του κύκλου αντιστοιχεί σε φάση κενού, πρέπει να διενεργούνται τακτικοί έλεγχοι διαφυγής.

67. Τα προς αποστείρωσιν είδη, πλην των προϊόντων σε σφραγισμένους περιέκτες, πρέπει να συσκευάζονται σε υλικό που επιτρέπει την απομάκρυνση του αέρα και τη διείσδυση του ατμού, αλλά που ταυτοχρόνως αποτρέπει την εκ νέου μόλυνση μετά την αποστείρωση. Όλα τα μέρη του φορτίου πρέπει να έρχονται σε επαφή με τον αποστειρωτικό παράγονα, στην απαιτούμενη θερμοκρασία και για τον απαιτούμενο χρόνο.

Ξηρά θερμότης

69. Στη χρησιμοποιούμενη διαδικασία πρέπει να περιλαμβάνεται η κυκλοφορία αέρα στο εσωτερικό του θαλάμου, καθώς και η διατήρηση θετικής πίεσης ώστε να αποτρέπεται η είσοδος μη-στείρου αέρα. Ο τυχόν εισερχόμενος αέρας πρέπει να διέρχεται από ηθμό HEPA. Στις περιπτώσεις που η εν λόγω διαδικασία αποσκοπεί επίσης στην απομάκρυνση των τυχόν πυρετογόνων, στο πλαίσιο του ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να εντάσσονται δοκιμασίες πρόκλησης, με τη χρήση ενδοτοξινών.

Αποστείρωση δι'ακτινοβολίας

70. Η δι'ακτινοβολίας αποστείρωση χρησιμοποιείται κυρίως για την αποστείρωση θερμοευαίσθητων υλικών και προϊόντων. Πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και ορισμένα υλικά συσκευασίας είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία, με αποτέλεσμα η χρήση της μεθόδου αυτής να επιτρέπεται μόνο εφόσον έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά η απουσία επιπτώσεων στο προϊόν. Η ακτινοβόληση με υπεριώδεις ακτίνες δεν αποτελεί, κανονικά, αποδεκτή μέθοδο αποστείρωσης.

71. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να μετράται η δόση ακτινοβολίας. Προς τον σκοπόν αυτόν πρέπει να χρησιμοποιούνται δοσομετρικής διατάξεις ανεξάρτητες από τη δόση ακτινοβολίας, οι οποίες να εξασφαλίζουν μία ποσοτική μέτρηση της δόσης που δέχεται το ίδιο το προϊόν. Στο φορτίο πρέπει να εγκαθιστώνται δοσιμετρητές σε επαρκή αριθμό και σε μικρή απόσταση μεταξύ τους, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής παρουσία δοσιμετρητή στη διάταξη ακτινοβόλησης. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται πλαστικοί δοσιμετρητές, η χρήση τους πρέπει να μην υπερβαίνει το χρονικό όριο της διακρίβωσής τους. Οι τιμές απορρόφησης του δοσιμετρητή πρέπει να αναγιγνώσκονται στο βραχύ χρονικό διάστημα που έπεται της ακτινοβολήσεως.

72. Βιολογικοί δείκτες δύνανται να χρησιμοποιηθούν μόνον ως πρόσθετος έλεγχος.

73. Οι διαδικασίες ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να εξασφαλίζουν τον συνυπολογισμό των αποτελεσμάτων που παράγει η διακύμανση της πυκνότητας των συσκευασιών.

74. Οι διαδικασίες χειρισμού υλικών πρέπει να εμποδίζουν αναμείξεις μεταξύ ακτινοβολημένων και μη ακτινοβολημένων υλικών. Κάθε συσκευασία πρέπει να φέρει δίσκο με ακτινοευαίσθητο χρωματικό φίλτρο που καταδεικνύει το κατά πόσον η συγκεκριμένη συσκευασία υπεβλήθη ή όχι σε ακτινοβόληση.

75. Το σύνολο της δόσεως ακτινοβολίας πρέπει να χορηγείται εντός προκαθορισμένου χρονικού διαστήματος.

Αποστείρωση με αιθυλενοξείδιο

76. Η μέθοδος αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνον όταν δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη καμία άλλη μέθοδος. Κατά τη διαδικασία ελέγχου της καταλληλότητας πρέπει να αποδεικνύεται η απουσία βλαπτικής επιδράσεως στο προϊόν, καθώς επίσης και το ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που διατίθενται για απαερισμό επιτρέπουν τη μείωση των επιπέδων των τυχόν υπολειμμάτων αερίου και προϊόντων αντιδράσεως, σε όρια αποδεκτά για τον συγκεκριμένο τύπο προϊόντος ή υλικού.

77. Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων είναι κεφαλαιώδους σημασίας : πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα ώστε να αποφεύγεται η παρουσία οργανισμών υποκείμενων σε εγκλεισμό εντός υλικών όπως οι κρύσταλλοι ή η αποξηραμένη πρωτεϊνη. Η φύση και η ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διαδικασία.

78. Προτού εκτεθούν στο αέριο, τα υλικά πρέπει να φέρονται στο βαθμό υγρασίας και στη θερμοκρασία που επιτάσσει η μέθοδος. Για τον υπολογισμό του απαιτούμενου προς τούτο χρόνου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αντίρροπος ανάγκη ελαχιστοποίησης του προ της αποστειρώσεως χρόνου.

79. Κάθε κύκλος αποστείρωσης πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλους βιολογικούς δείκτες, χρησιμοποιώντας κατάλληλο αριθμό εξ'αυτών, κατανεμημένων σε ολόκληρο το φορτίο. Τα δεδομένα που συγκεντρώνονται κατ'αυτόν τον τρόπο πρέπει να εγγράφονται και να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του δελτίου παρτίδας.

80. Για κάθε κύκλο αποστείρωσης πρέπει να φυλάσσονται στοιχεία για τον χρόνο που απαίτησε η ολοκλήρωση του κύκλου, για την πίεση, θερμοκρασία και υγρασία θαλάμου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, για την συγκέντρωση του αερίου, καθώς και για τη συνολική ποσότητα χρησιμοποιηθέντος αερίου. Η πίεση και η θερμοκρασία πρέπει να καταγράφονται, καθ'όλη τη διάρκεια του κύκλου, επί διαγράμματος. Τα σχετικά στοιχεία πρέπει να εγγράφονται και να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του δελτίου παρτίδας.

81. Μετά την αποστείρωση, το φορτίο πρέπει να εναποθηκεύονται κατά τρόπο συντεταγμένο υπό καλές συνθήκες αερισμού, προκειμένου να μειώνονται στο απαιτούμενο επίπεδο τα τυχόν υπολείμματα αερίου και τα προϊόντα αντιδράσεως. Η διαδικασία αυτή υπόκειται σε έλεγχο καταλληλότητας.

Διήθηση φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων δεν είναι δυνατή η αποστείρωση στον τελικό τους περιέκτη.

82. Όταν είναι δυνατή η αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, δεν θεωρείται επαρκής η διήθηση και μόνον. Μετά των επί του παρόντος διαθέσιμων μεθόδων, προτιμάται η αποστείρωση με ατμό. Σε περίπτωση κατά την οποία δεν είναι δυνατή η αποστείρωση του προϊόντος στον τελικό περιέκτη, τα διαλύματα ή υγρά μπορούν να διηθηθούν μέσω στείρου ηθμού ονομαστικού μεγέθους πόρων 0.22 micron (ή λιγότερο) ή μέσω ηθμού με ισοδύναμες ικανότητες κατακράτησης μικροοργανισμών, σε προηγουμένως αποστειρωθέντα περιέκτη. Οι εν λόγω ηθμοί δύνανται να απομακρύνουν βακτηρίδια και ευρωτομύκητες, όχι όμως και κάθε ιό ή μυκόπλασμα. Είναι σκόπιμο να εξετάζεται το κατά πόσον ενδείκνυται η συμπλήρωση της διαδικασίας της διήθησης με κάποιου βαθμού θερμική επεξεργασία.

83. Λόγω των ενδεχόμενων ηυξημένων κινδύνων που συνεπάγεται η μέθοδος της διήθησης σε σύγκριση με τις άλλες διαδικασίες αποστείρωσης, μία δεύτερη διήθηση μέσω ενός περαιτέρω αποστειρωμένου μικροβιακρατούς ηθμού, αμέσως πριν από την πλήρωση, θα ήταν ίσως χρήσιμη. Η τελική αποστειρωτική διήθηση πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο πληρώσεως.

84. Η ποσότητα των ελευθερούμενων από τους ηθμούς ινών πρέπει να είναι ουσιαστικά αμελητέα.

85. Πριν από τη χρήση πρέπει να ελέγχετια η ακεραιότητα του αποστειρωμένου ηθμού και να επιβεβαιώνεται αυτή εκ νέου αμέσως μετά την χρήση, με κατάλληλη μέθοδο όπως οι έλεγχοι εκλύσεως φυσαλίδας, διαχέουσας ροής ή διατήρησης της πίεσης. Ο χρόνος που απαιτεί ένας ηθμός για τη διήθηση γνωστής ποσότητας ογκώδους διαλύματος και η διαφορά πιέσεως που πρέπει να εφαρμόζεται στον ηθμό, πρέπει να προσδιορίζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, και κάθε σημαντική διαφορά, κατά τη συνήθη διαδικασία παραγωγής, να σημειώνεται και διερευνάται. Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών πρέπει να καταγράφονται στο δελτίο παρτίδας. Πρέπει να επιβεβαιώνεται η μετά την χρήση ακεραιότητα των σε κρίσιμα σημεία τοποθετημένων φίλτρων των στομίων αερισμού και φίλτρων αερίου. Η ακεραιότητα των άλλων φίλτρων πρέπει να επιβεβαιώνεται με ελέγχους που διενεργούνται με την κατάλληλη συχνότητα.

86. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το ίδιο φίλτρο για περισσότερες της μιας εργάσιμες ημέρες, εκτός εάν μία τέτοια πρακτική έχει όντως ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητά της.

87. Το φίλτρο δεν πρέπει να αλλοιώνει το προϊόν απομακρύνοντας συστατικά του ή ελευθερώνοντας ουσίες προς αυτό.

Τελική επεξεργασία στείρων προϊόντων

88. Το κλείσιμο των περιεκτών πρέπει να διενεργείται με μεθόδους που έχουν ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητα. Οι περιέκτες που κλείνουν με σύντηξη, οι φύσιγγες από γυαλί ή πλαστικό, πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες απόδειξης της κατά 100% ακεραιότητάς τους. Δείγματα των άλλου τύπου περιεκτών πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλες δοκιμασίες ακεραιότητας.

89. Οι περιέκτες που σφραγίζονται υπό κενόν πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες ελέγχου της διατήρησης του κενού μετά από κατάλληλο, προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

90.Μετά την πλήρωση, οι περιέκτες προϊόντων που προορίζονται για παρεντερική χορήγηση πρέπει να επιθεωρούνται ένας προς ένα, προκειμένου να εντοπίζεται κάθε εξωγενής μόλυνση ή άλλο ελάττωμα. Όταν η επιθεώρηση είναι οπτική, πρέπει να διενεργείται υπό κατάλληλες και ελεγχόμενες συνθήκες φωτισμού και σε κατάλληλο φόντο. Τα άτομα που διενεργούν την επιθεώρηση οφείλουν να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις για την όρασή τους, φορώντας του φακούς τους, εφόσον κανονικά φορούν, και να τους παρέχεται η δυνατότητα τακτικών διαλειμμάτων. Όταν χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι επιθεώρησης, η διαδικασία υπόκειται σε έλεγχο καταλληλότητας, και οι επιδόσεις του εξοπλισμού ελέγχονται κατά διαστήματα. Τα αποτελέσματα των ελέγχων καταγράφονται και φυλάσσονται.

Έλεγχος ποιότητας

91. Η δοκιμασία στειρότητας που διενεργείται στο τελικό προϊόν πρέπει να θεωρείται μόνον ως ο τελευταίος σειράς ελέγχων με τους οποίους επιβεβαιώνεται η στειρότητα. Η δοκιμασία πρέπει να έχει ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητάς της σε σχέση με το(τα) συγκεκριμένο (α) προϊόν (τα).

92. Στις περιπτώσεις μίας βάσει παραμέτρων αποδοχής, πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή στον έλεγχο καταλληλότητας και στην παρακολούθηση ολόκληρης της διαδικασίας παραγωγής.

93. Τα δείγματα που προορίζονται για τον έλεγχο στειρότητας πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά του συνόλου της παρτίδας και να περιλαμβάνουν οπωσδήποτε δείγματα από μέρη της παρτίδας που θεωρούνται περισσότερο εκτεθειμένα στον κίνδυνο μολύνσεως, όπως π.χ. :

α. για προϊόντα των οποίων η πλήρωση διενεργήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες, στα δείγματα πρέπει να περιλαμβάνονται περιέκτες των οποίων η πλήρωση πραγματοποιήθηκε στην αρχή και στο τέλος της διαδικασίας πλήρωσης των περιεκτών της παρτίδας, καθώς και μετά από κάθε άξια λόγου διακοπή της εργασίας.

β. για τα προϊόντα που έχουν υποβληθεί σε θερμική αποστείρωση στους τελικούς περιέκτες τους, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη λήψη δειγμάτων από το δυνάμει ψυχρότερο τμήμα του φορτίου.

ΑΡΘΡΟ 4

Η ισχύς της Υπουργικής Απόφασης αρχίζει από την δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβέρνησης.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβέρνησης.

Αθήνα, 29 Ιουνίου 1999

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ	ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
Γ.ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ	**Ν.ΦΑΡΜΑΚΗΣ**

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * TELEX 223211 YPET GR * FAX 52 34 312
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: http: www.et.gr
e-mail: nvas @ et.gr

ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗΣ ΠΟΛΙΤΩΝ

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ
Σολωμού 51

Πληροφορίες δημοσιευμάτων Α.Ε. - Ε.Π.Ε.	5225 761 5230 841
Πληροφορίες δημοσιευμάτων λοιπών Φ.Ε.Κ.	5225 713 5249 547
Πώληση Φ.Ε.Κ.	5239 762
Φωτοαντίγραφα παλαιών Φ.Ε.Κ.	5248 141
Βιβλιοθήκη παλαιών Φ.Ε.Κ.	5248 188
Οδηγίες για δημοσιεύματα Α.Ε. - Ε.Π.Ε.	5248 785
Εγγραφή Συνδρομητών Φ.Ε.Κ. και αποστολή Φ.Ε.Κ.	5248 320

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ
ΠΩΛΗΣΗΣ Φ.Ε.Κ.

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Βασ. Όλγας 227 - Τ.Κ. 54100	(031) 423 956
ΠΕΙΡΑΙΑΣ Νικήτα 6-8 Τ.Κ. 185 31	4135 228
ΠΑΤΡΑ Κορίνθου 327 - Τ.Κ. 262 23	(061) 6381 100
ΙΩΑΝΝΙΝΑ Διοικητήριο Τ.Κ. 450 44	(0651) 87215
ΚΟΜΟΤΗΝΗ Δημοκρατίας 1 Τ.Κ. 691 00	(0531) 22 858
ΛΑΡΙΣΑ Διοικητήριο Τ.Κ. 411 10	(041) 597449
ΚΕΡΚΥΡΑ Σαμαρά 13 Τ.Κ. 491 00	(0661) 89 127 / 89 120
ΗΡΑΚΛΕΙΟ Πλ. Ελευθερίας 1, Τ.Κ. 711 10	(081) 396 223
ΛΕΣΒΟΣ Πλ. Κωνσταντινουπόλεως Τ.Κ. 811 00 Μυτιλήνη	(0251) 46 888 / 47 533

ΤΙΜΗ ΦΥΛΛΩΝ ΕΦΗΜΕΡΙΔΟΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ	
	- Μέχρι 8 σελίδες 200 δρχ.
	- Από 8 σελίδες και άνω προσαύξηση 100 δρχ. ανά 8σέλιδο ή μέρος αυτού

Τεύχος	Κ.Α.Ε. Προϋπολογισμού 2531	Κ.Α.Ε. εσόδου υπέρ ΤΑΠΕΤ 3512
Α΄ (Νόμοι, Π.Δ., Συμβάσεις κ.λπ.)	60.000 δρχ.	3.000 δρχ.
Β΄ (Υπουργικές αποφάσεις κ.λπ.)	70.000 »	3.500 »
Γ΄ (Διορισμοί, απολύσεις κ.λπ. Δημ. Υπαλλήλων)	15.000 »	750 »
Δ΄ (Απαλλοτριώσεις, πολεοδομία κ.λπ.)	70.000 »	3.500 »
Αναπτυξιακών Πράξεων (Τ.Α.Π.Σ.)	30.000 »	1.500 »
Ν.Π.Δ.Δ. (Διορισμοί κ.λπ. προσωπικού Ν.Π.Δ.Δ.)	15.000 »	750 »
Παράρτημα (Προκηρύξεις θέσεων ΔΕΠ κ.τλ.)	5.000 »	250 »
Δελτίο Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας (Δ.Ε.Β.Ι.)	10.000 »	500 »
Ανωτάτου Ειδικού Δικαστηρίου (Α.Ε.Δ.)	3.000 »	150 »
Προκηρύξεων Α.Σ.Ε.Π.	10.000 »	500 »
Ανωνύμων Εταιρειών & Ε.Π.Ε.	250.000 »	12.500 »
ΓΙΑ ΟΛΑ ΤΑ ΤΕΥΧΗ ΕΚΤΟΣ Α.Ε. & Ε.Π.Ε.	250.000 »	12.500 »

* Οι συνδρομές του εσωτερικού προπληρώνονται στα Δημόσια Ταμεία που δίνουν αποδεικτικό είσπραξης (διπλότυπο) το οποίο με τη φροντίδα του ενδιαφερομένου πρέπει να στέλνεται στην Υπηρεσία του Εθνικού Τυπογραφείου.
* Οι συνδρομές του εξωτερικού επιβαρύνονται, πέραν των ανωτέρω αναφερομένων ποσών, με τα ταχυδρομικά τέλη και μπορεί να στέλνονται με επιταγή και σε ανάλογο συνάλλαγμα στο Διευθυντή Διαχείρισης του Εθνικού Τυπογραφείου.
* Η πληρωμή του υπέρ ΤΑΠΕΤ ποσοστού που αντιστοιχεί σε συνδρομές, εισπράττεται από τα Δημόσια Ταμεία.
* Οι συνδρομητές του εξωτερικού μπορούν να στέλνουν το ποσό του ΤΑΠΕΤ μαζί με το ποσό της συνδρομής.
* Οι Νομαρχιακές Αυτοδιοικήσεις, οι Δήμοι, οι Κοινότητες ως και οι επιχειρήσεις αυτών πληρώνουν το μισό χρηματικό ποσό της συνδρομής και ολόκληρο το ποσό υπέρ του ΤΑΠΕΤ.
* Η συνδρομή ισχύει για ένα χρόνο, που αρχίζει την 1η Ιανουαρίου και λήγει την 31η Δεκεμβρίου του ίδιου χρόνου. Δεν εγγράφονται συνδρομητές για μικρότερο χρονικό διάστημα.
* Η εγγραφή ή ανανέωση της συνδρομής πραγματοποιείται το αργότερο μέχρι τον Μάρτιο κάθε έτους.
* Αντίγραφα διπλοτύπων, ταχυδρομικές επιταγές και χρηματικά γραμμάτια δεν γίνονται δεκτά.

Οι υπηρεσίες εξυπηρέτησης των πολιτών λειτουργούν καθημερινά από 08.00΄ έως 13.00΄

(ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ)